

# BEST AVAILABLE COPY

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 7 月 4 日 (04.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/051381 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/00, 45/00, 47/32, 47/34, 47/38, 47/36, 47/42, 47/40 // 31/4422

阪府 豊中市 東泉丘 4 丁目 3 番 2-8 0 4 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11342

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目 17 番 85 号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 25 日 (25.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-395160  
2000 年 12 月 26 日 (26.12.2000) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉成 友宏 (YOSHINARI, Tomohiro) [JP/JP]; 〒651-1114 兵庫県 神戸市 北区鈴蘭台 西町 4 丁目 1 2-1 7 Hyogo (JP). 福田 誠人 (FUKUTA, Makoto) [JP/JP]; 〒631-0022 奈良県 奈良市 鶴舞西町 2 番 1 0-B-5 0 8 号 Nara (JP). 吉岡 敏夫 (YOSHIOKA, Toshio) [JP/JP]; 〒560-0861 大

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: POROUS SUBSTANCE AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 多孔性物質およびその製造法

(57) Abstract: A physiologically active porous substance which is obtained by treating a physiologically active solid substance with supercritical, subcritical, or liquid carbon dioxide. It has a significantly improved dissolution rate and is easy to handle.

(57) 要約:

固状の生理活性物質を超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素で処理して得られる多孔性の当該生理活性物質は、溶解速度が著しく改善され、ハンドリングがしやす。

WO 02/051381 A1

## 明 細 書

## 多孔性物質およびその製造法

## 5 技術分野

本発明は、溶解性、圧縮成形性が改善された多孔性物質およびその製造法に関する。

## 背景技術

- 10 製薬業界において、医薬化合物の溶解速度改善、圧縮成形性改善の目的で機械的粉碎、晶析速度のコントロールによって粒子径を細かくすることが知られている。溶解速度は、Noyes-Whitney式： $dc/dt=kS(C_s-C)$ で表すことができる。ここで $C_s$ は溶質の飽和溶解度、 $C$ は時間 $t$ における溶質の濃度、 $S$ は溶質である溶解固体の表面積、 $k$ は溶解速度定数である。粒子径を細かくするという行為
- 15 は、ここで言う溶解固体の比表面積を増大させることである。

一方、圧縮成形性改善は粒子径を細かくすることによる結合部位の増大に由来するものである。

- しかしながら、医薬品の粒子径を単に細かくするという行為は粉立ち、流動性低下といったハンドリング面に問題を抱えることになり、その後の製剤操作
- 20 を考えると得策ではない。

したがって、これらの問題点を生ずることなく、医薬化合物の溶解性、圧縮成形性を改善することができる技術が切望されている。

## 発明の開示

- 25 本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、生理活性物質を超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素で処理することにより、多孔性にすることができることを見出した。さらに、本発明者らは、この多孔性物質が予想外にも、溶解速度が著しく改善され、ハンドリングがしやすいことを見出し、これらの知見に基づいて、さらに研究を行

った結果、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1) 固状の生理活性物質を超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素で処理して得られる多孔性の生理活性物質、

5 (2) 重量平均粒子径が約  $1\text{ }\mu\text{m}$  以上で、比表面積が約  $1.5\text{ m}^2/\text{g}$  以上の多孔性の生理活性物質、

(3) 重量平均粒子径が約  $10\text{ }\mu\text{m}$  以上で、比表面積が約  $1.5\text{ m}^2/\text{g}$  以上である上記 (2) 記載の多孔性の生理活性物質、

(4) 結晶性である上記 (1) または (2) 記載の多孔性の生理活性物質、

10 (5) 生理活性物質が医薬化合物である上記 (1) または (2) 記載の多孔性の生理活性物質、

(6) 固状の生理活性物質が  $25^\circ\text{C}$  で水に対する溶解度が  $10\text{ mg/mL}$  未満の水難溶性ないし水不溶性物質である上記 (1) または (2) 記載の多孔性の生理活性物質、

15 (7) 上記 (1) または (2) 記載の物質を含有してなる組成物、

(8) 界面活性剤または高分子化合物を含有する上記 (7) 記載の組成物、

(9) 高分子化合物が数平均分子量約  $3,000\sim 30,000$  の高分子重合物である上記 (8) 記載の組成物、

20 (10) 高分子重合物が (1) ポリ脂肪酸エステル、(2) ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、(3) ポリ-ヒドロキシ酪酸、(4) ポリアルキレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネートおよびポリエチレンプロピレンカーボネートから選ばれるポリカーボネート、(5) ポリアミノ酸、(6) ポリスチレン、(7) ポリアクリル酸、(8) ポリメタアクリル酸、(9) アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、(10) シリコンポリマー、(11) デキストランステアレート、(12) エチルセルロー

25 ス、(13) アセチルセルロース、(14) ニトロセルロース、(15) ポリウレタン、(16) 無水マレイン酸系共重合物、(17) エチレンビニールアセテート系共重合物、(18) ポリビニールアセテート、(19) ポリビニールアルコールおよび (20) ポリアクリルアミドから成る群から選ばれる1種もしくは2種以上

の共重合物または混合物である上記（９）記載の組成物、

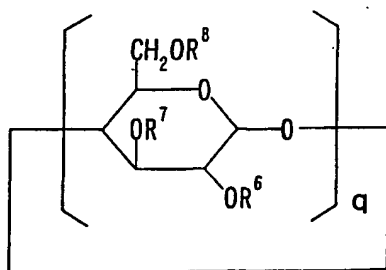
（１１）高分子重合物がポリ乳酸、乳酸／グリコール酸共重合物、２－ヒドロキシ酪酸／グリコール酸共重合物またはこれらの混合物である上記（９）記載の組成物、

5 （１２）高分子化合物が親水性重合体である上記（８）記載の組成物、

（１３）親水性重合体が、（１）ヒドロキシアルキルセルロース、セルロース誘導体、ポリアルケニルピロリドン、ポリアルキレングリコールおよびポリビニルアルコールから選ばれる水溶性重合体；（２）ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メ  
10 タアクリル酸コポリマーＬおよびメタアクリル酸コポリマーＳから選ばれる腸溶性重合体；（３）アミノアルキルメタアクリレートコポリマーＥおよびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる胃溶性重合体；  
（４）カルボキシメチルセルロース；（５）オイドラギット；（６）カルボキシ  
15 ビニルポリマー；（７）ポリビニルアルコール；（８）アラビアゴム；（９）アルギン酸ナトリウム；（１０）アルギン酸プロピレングリコールエステル；（１１）カンテン；（１２）ゼラチンおよび（１３）キトサンから成る群から選ばれる１種  
または２種類以上の混合物である上記（１２）記載の組成物、

（１４）易水溶性シクロデキストリン誘導体を含む上記（７）記載の組成  
20 物、

（１５）易水溶性シクロデキストリン誘導体が一般式



〔式中、 $q$ は6ないし12の整数を、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は個々の繰り返し単位中で同一または異なって、それぞれジヒドロキシアルキル基、糖残基、ヒ  
25 ドロキシアルキル基またはスルホアルキル基を示す。〕で表される化合物である

上記（１４）記載の組成物、

- （１６）ジヒドロキシアルキル基がジヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基を、糖残基がエリスロシル、トレオシル、アラビノシル、リボシル、グルコシル、ガラクトシル、グリセローグルコーヘプトシル、マルトシル、ラクトシル、マルトトリオシルまたはジマルトシルを、ヒドロキシアルキル基がヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基を、スルホアルキル基がスルホ- $C_{1-6}$ アルキル基を示す上記（１５）記載の組成物、

- （１７）固状の生理活性物質を超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素で処理することを特徴とする上記（１）または（２）記載の多孔性の生理活性物質の製造法、

（１８）超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素に他の溶媒を混和する上記（１７）記載の製造法、

- （１９）（１）耐圧性容器に固状の生理活性物質を入れ、（２）該耐圧性容器の温度を二酸化炭素の超臨界状態または亜臨界状態に保ち、（３）該耐圧性容器に、必要に応じて他の溶媒と混和した二酸化炭素を充填し、（４）該耐圧性容器内の圧力が二酸化炭素の超臨界状態または亜臨界状態に達した時点で二酸化炭素の充填を停止し、（５）二酸化炭素で処理完了後抜圧し、得られた多孔性の生理活性物質を回収する上記（１７）記載の製造法、

- （２０）超臨界状態にある二酸化炭素が、二酸化炭素の臨界圧約 7.38 メガパスカル (MPa)、臨界温度約 304.1 ケルビン (K) をともに超えた状態にある二酸化炭素である上記（１７）～（１９）記載の製造法、

（２１）亜臨界状態にある二酸化炭素が、二酸化炭素の臨界圧約 7.38 メガパスカル (MPa)、臨界温度約 304.1 ケルビン (K) のいずれか一方のみ超えた状態にある二酸化炭素である上記（１７）～（１９）記載の製造法、

- （２２）（１）耐圧性容器に生理活性物質を入れ、（２）該耐圧性容器の温度の臨界点以下に保ち、（３）該耐圧性容器に、必要に応じて他の溶媒と混和した二酸化炭素を充填し（４）該耐圧性容器内の圧力が二酸化炭素の臨界点以下の状態で二酸化炭素の充填を停止し、（５）二酸化炭素で処理完了後抜圧し、得られた多孔性の生理活性物質を回収する上記（１７）記載の製造法、

- (23) 他の溶媒が水、芳香族炭化水素類、エーテル類、有機塩素系有機溶剤、アルキルニトリル類、ニトロアルカン類、アミド類、ケトン類、脂肪酸、アルコール類、スルホキシド類またはこれらの混合溶媒である上記(18)または(19)記載の製造法、
- 5 (24) 他の溶媒が水；ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、シクロヘキサンおよびキシレンから選ばれる芳香族炭化水素類；ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエトキシエタン、テトラヒドロフランおよび1, 2-ジメトキシエタンから選ばれるエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素および1, 2-ジクロロエタンから選ばれる有機塩素系有機溶剤；
- 10 アセトニトリルおよびプロピオニトリルから選ばれるアルキルニトリル類；ニトロメタンおよびニトロエタンから選ばれるニトロアルカン類；N, N-ジメチルホルムアミドおよびN, N-ジメチルアセトアミドから選ばれるアミド類；アセトン；酢酸、無水酢酸およびオレイン酸から選ばれる脂肪酸；メタノール、エタノールおよびプロパノールから選ばれるアルコール類；ジメチルス
- 15 ルホキシド；またはこれらの混合溶媒である上記(18)または(19)記載の製造法、
- (25) 他の溶媒がエタノールまたはアセトンである上記(18)または(19)記載の製造法、および
- (26) 他の溶媒の使用量が超臨界ないし亜臨界状態または液体状態にある二
- 20 酸化炭素に対して約1～50体積%である上記(18)または(19)記載の製造法を提供する。

#### 図面の簡単な説明

- 図1は実施例1で得られた多孔性物質のSEM写真を示す。
- 25 図2は実施例1で得られた多孔性物質の拡大SEM写真を示す。
- 図3はニフェジピンのSEM写真を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられる生理活性物質としては、医薬化合物（動物薬を含む）、

農業化合物、肥料、化粧品、香料、食品材料、飼料、殺菌剤、防ばい剤、防虫剤、殺虫剤、防錆剤、吸収剤など広い分野から選択することができる。

これら生理活性物質の性質は特に限定されるものではなく、水溶性、水難溶性ないし水不溶性の固状物質であれば何れであってもよい。また、これら生理  
5 活性物質は結晶性であってもよい。

「水難溶性ないし水不溶性」とは、生理活性物質が、例えば、25℃で水に対して1000 ppm未満、好ましくは10 ppm未満の溶解度を示すこと、または25℃で水に対する溶解度が10 mg/mL未満、好ましくは0.1 mg/mL未満であることを示す。溶解度は常法に従って測定することができる。

10 水溶性の医薬化合物としては、以下のものが挙げられる。

(1) 抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリンなど

(2) 解熱・鎮痛・消炎剤

サリチル酸ナトリウム、スルピリン、インドメタシンナトリウム、塩酸モルヒ  
15 ネなど

(3) 鎮咳去痰剤

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノールなど

(4) 鎮静剤

20 塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピンなど

(5) 抗潰瘍剤

メタクロプロミド、塩酸ヒスチジンなど

(6) 不整脈治療剤

塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロールなど

25 (7) 降圧利尿剤

ヘキサメトニウムプロミド、塩酸クロニジンなど

(8) 抗凝血剤

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウムなど

水難溶性ないし水不溶性の医薬化合物としては、以下のものが挙げられる。

## (1) 解熱、鎮痛、抗炎症薬

サリチル酸、スルピリン、フルフェナム酸、ジクロフェナック、インドメタ  
シン、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、  
5 ケトプロフェン、ナプロキセン、イブプロフェン、オキシモルフォンまたはそ  
の塩など

## (2) 精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムなど

## (3) 抗精神病薬

クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジンなど

## 10 (4) 抗菌薬

グリセオフルピン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティ  
ックス (J. Antibiotics), 38, 877-885 (1985)〕、アゾール  
系化合物〔2-〔(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2  
-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イ  
15 ル)プロピル〕-4-〔4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ)〕  
フェニル-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン、フルコナゾール、  
イトラコナゾール等〕など

## (5) 抗生物質

ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラ  
20 マイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、  
オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピ  
シリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファロリジン、セフ  
オチアム、セフォチアムヘキセチル、セフスロジン、セフメノキシム、セフメ  
タゾール、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、  
25 モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそ  
れらの塩など

## (6) 抗腫瘍薬

6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイシ  
ン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビ



シン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラジノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチンなど

(7) 抗高脂血症薬

- 5      クロフィブラート、2-クロロ-3-[4-(2-メチル-2-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン (Chem. Pharm. Bull), 38, 2792-2796 (1990)] など

(8) 鎮咳・去痰薬

- 10      エフェドリン、メチルエフェドリン、ノスカピン、コデイン、ジヒドロコデイン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレブタリンまたはその塩など

(9) 筋弛緩薬

- 15      プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウムなど

(10) 抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシドなど

(11) 抗潰瘍薬

- 20      ランソプラゾール、メトクロプラミドなど

(12) 抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジンなど

(13) 抗アレルギー薬

- 25      ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミンなど

(14) 強心薬

トランスバイオキシカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリンなど

(15) 不整脈治療薬

プロプラノロール、アルプレノロール、プフェトロール、オクスプレノロールなど

(16) 血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン

5 など

(17) 降圧利尿薬

ヘキサメトニウムブロミド、ペントリニウム、メカミルアミン、エカラジン、クロニジン、ジルチアゼム、ニフェジピンなど

(18) 糖尿病治療薬

10 グリミジン、グリブジド、フェンフォルミン、プフォルミン、メトフォルミンなど

(19) 抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール、パラアミノサリチル酸など

(20) 麻薬拮抗薬

15 レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など

(21) ホルモン薬

ステロイドホルモン類、例えば、デキサメサゾン、ヘキセストロール、メチマゾール、ペタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、エストリオールなど

20

(22) 脂溶性ビタミン薬

①ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>

②葉酸（ビタミンM）など

(23) ビタミン誘導体

25 ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など

(24) その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセログリン、プロスタグランジン類など

- さらに、虚血性疾患治療薬、免疫疾患治療薬、アルツハイマー病治療薬、骨粗鬆症治療薬、血管新生治療薬、網膜症治療薬、網膜静脈閉塞症治療薬、老人性円板状黄斑変性症、脳血管攣縮治療薬、脳血栓治療薬、脳梗塞治療薬、脳閉塞症治療薬、脳内出血治療薬、クモ膜下出血治療薬、高血圧性脳症治療薬、一過性脳虚血発作治療薬、多発性梗塞性痴呆治療薬、動脈硬化症治療薬、ハンチントン病治療薬、脳組織障害治療薬、視神経症治療薬、緑内障治療薬、高眼圧症治療薬、網膜剥離治療薬、関節炎治療薬、抗リウマチ薬、抗セプシス薬、抗セプティックショック薬、抗喘息薬、頻尿・尿失禁治療薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬なども用いられる。

水難溶性ないし難溶性の固状の農薬化合物としては、以下のものが挙げられる。

(1) 殺虫剤

15 (a) カーバメイト系

MI PC ; イソプロカルブ (isoprocab) 、 B PMC ; フェノブカルブ (fenobucarb) 、 M PMC ; キシリルカルブ (xylylcarb) 、 XMC 、 NAC ; カルバリル (carbaryl) 、 ベンダイオカルブ (bendiocarb) 、 カルボフラン (carbofuran) など

20 (b) 合成ピレスロイド系

シペルメトリン (cypermethrin) 、 フェンプロパトリン (fenpropathrin) 、 エトフェンプロックス (ethofenprox) 、 レスメトリン (resmethrin) など

(c) 有機リン系

- E PN 、 シアノフェンホス (cyanofenphos) 、 P AP ; フェントエート (phenthoate) 、 C VMP ; テトラクロルビンホス (tetrachlorvinphos) 、 モノクロトホス (monocrotophos) 、 ホサロン (phosalone) 、 クロルピリホスメチル (chlorpyrifos-methyl) 、 クロルピリホス (chlorpyrifos) 、 ピリダフェンチオン (pyridaphenthion) 、 キナルホス (quinalphos) 、 D MTP ; メチダチオン (methidathion) 、 サリチオン (dioxabenzofos) など

## (d)有機塩素系

ベンゾエピン (endosulfan) など

## (e)その他

- 5    ベンスルタップ (bensultap)、ブプロフェジン (buprofezin)、フルフェノ  
     クスロン (flufenoxuron)、ジフルベンズロン (diflubenzuron)、クロルフ  
     ルアズロン (chlorfluazuron)、イミダクロプリドなど

## (2) 殺菌剤

## (a) N-ヘテロ環系エルゴステロール阻害剤

トリフルミゾール (triflumizole)、トリホリン (triforine) など

## 10    (b)カルボキシアミド系

     メプロニル (mepronil)、フルトラニル (flutoluanil)、ペンシクロン  
     (pencycuron)、オキシカルボキシシン (oxycarboxin) など

## (c)ジカルボキシイミド系

- イプロジオン (iprodione)、ビンクロゾリン (vinclozolin)、プロシミドン  
15    (procymidone) など

## (d)ベンゾイミダゾール系

     ベノミル (benomyl) など

## (e)ポリハロアルキルチオ系

     キャプタン (captan) など

## 20    (f)有機塩素系

     フサライド (fthalide)、TPN; クロロタロニル (chlorothalonil) など

## (g)硫黄系

     ジネブ (zineb)、マンネブ (maneb) など

## (h)その他

- 25    ジクロメジン (diclomezin)、トリシクラゾール (tricyclazole)、イソプロ  
     チオラン (isoprothiolane)、プロベナゾール (probenazole)、アニラジン  
     (anilazine)、オキシソリニック酸 (oxolinic acid)、フェリムゾン  
     (ferimzone) など

## (3) 除草剤

- (a)スルホニル尿素系  
イマゾスルフロン、ベンスルフロンメチル (bensulfuron-methyl) など
- (b)トリアジン系  
シメトリン (simetryn)、ジメタメトリン (dimethametryn) など
- 5 (c)尿素系  
ダイムロン (dymron) など
- (d)酸アミド系  
プロパニル (propanil)、メフェナセツト (mefenacet) など
- (e)カルバメート系
- 10 スエップ (sweep) など
- (f)ダイアゾール系  
オキサジアゾン (oxadiazon)、ピラゾレート (pyrazolate) など
- (g)ジニトロアニリン系  
トリフルラリン (trifluralin) など
- 15 (h)その他  
ジチオピル (dithiopyr) など

本発明の多孔性の生理活性物質(以下、本発明の多孔性物質と略記する)は、例えば、上記した生理活性物質を超臨界または亜臨界状態(臨界状態も含む)にある二酸化炭素または液体二酸化炭素で処理することにより製造すること  
20 ができる。

処理の方法としては、超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素に完全に溶解しない処理であれば如何なる方法でよく、例えば、分散(好ましくは、完全に溶解することなく分散)、湿潤、浸潤、接触、混合などが挙げられ、特に分散(好ましくは、完全に溶解することなく分散)が好ましい。  
25

超臨界状態とは、圧力、温度ともに臨界点を超えた状態である。

亜臨界状態とは、圧力、温度のいずれか一方のみ臨界点を超えた状態である。

臨界点とは、例えば、J. W. Tom および P. G. Debenedetti による "Particle Formation with Supercritical Fluids-A Review", ジャーナル オブ エアロ

ゾール サイエンス (J. Aerosol Sci.), 22(5), 555-584頁、1991年のFig. 1に詳細に記載されたものをいう。

なお、圧力、温度ともに臨界点を超えず液化した状態を液体と称す。

具体的には、超臨界状態にある二酸化炭素とは、臨界圧約7.38メガパスカル (MPa)、臨界温度約304.1ケルビン (K) をともに越えた状態である。

生理活性物質を超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素で処理する場合、用いる容器の大きさや種類によって異なるが、通常、超臨界状態または亜臨界状態または液体状態にある約50mL~2000Lの二酸化炭素中に対して、生理活性物質を約0.5g~20kg、好ましくは約10g~2kgの割合で処理する。

処理の時間は、通常、約1分~24時間、好ましくは約0.05~1.2時間、より好ましくは約5~120分である。

分散などの処理は、通常、耐圧性の容器で行うのがよい。例えば、超臨界流体抽出システムSCF-get (日本分光(株)製) (システム構成は、超臨界CO<sub>2</sub>送液ポンプSCF-get、全自動圧力調整弁SGF-Bpq、恒温槽CO-1560からなる) などが用いられる。

処理の温度は原料とする生理活性物質の種類によって異なるが、通常、約40℃~約100℃である。例えば、原料とする生理活性物質がニフェジピンの場合は、約30℃~約60℃である。

処理の圧力は原料とする生理活性物質の種類によって異なるが、通常、約3メガパスカル (MPa) ~約50MPaである。例えば、原料とする生理活性物質がニフェジピンの場合は、約15MPa~約20MPaである。

処理の際には、二酸化炭素に他の溶媒を混和などして加えることができる。他の溶媒としては、水；ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、シクロヘキサン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；例えば、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどの有機塩素系有機溶剤；アセトニトリル、

- プロピオニトリルなどのアルキルニトリル類；ニトロメタン、ニトロエタンなどのニトロアルカン類；N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトンなどのケトン類；酢酸、無水酢酸、オレイン酸などの脂肪酸；メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類など；またはこれらの混合溶媒などが用いられ、なかでもエタノール、アセトンなどが好ましい。

他の溶媒の使用量は、通常、超臨界または亜臨界状態または液体状態にある二酸化炭素中に、約0.1～99.9体積%、好ましくは約1～50体積%である。

- 10 より具体的には、例えば、以下の（１）～（２）の手順に従って、本発明の多孔性物質を製造することができる。

（１）手順１

- ①耐圧性容器に生理活性物質を入れる。
- ②該耐圧性容器の温度を超臨界状態または亜臨界状態に保つ。
- 15 ③該耐圧性容器から二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒を混和する）。
- ④該耐圧性容器内の圧力が二酸化炭素の超臨界状態または亜臨界状態に達した時点で二酸化炭素の充填を停止する。
- ⑤二酸化炭素で処理完了後、抜圧し、得られた多孔性物質を回収する。

- 20 好ましくは、

- ①耐圧性容器に生理活性物質を入れる。
- ②該耐圧性容器の温度を超臨界状態または亜臨界状態に保つ。
- ③該耐圧性容器に連結したポンベから二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒を混和する）。
- 25 ④該耐圧性容器内の圧力が二酸化炭素の超臨界状態または亜臨界状態に達した時点で二酸化炭素の充填を停止する。
- ⑤約１分～２４時間（好ましくは約５～１２０分間）放置した後、抜圧し、得られた多孔性物質を回収する。

（２）手順２

- ①耐圧性容器に生理活性物質を入れる。
- ②該耐圧性容器の温度を二酸化炭素の臨界点以下に保つ。
- ③該耐圧性容器から二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒を混和する）。
- 5 ④該耐圧性容器内の圧力が二酸化炭素の臨界点以下の状態で、二酸化炭素の充填を停止する。
- ⑤該二酸化炭素で処理完了後、抜圧し、得られた多孔性物質を回収する。

好ましくは、

- ①耐圧性容器に生理活性物質を入れる。
- 10 ②耐圧性容器の温度を二酸化炭素の臨界点以下に保つ。
- ③該耐圧性容器に連結したポンペから二酸化炭素を充填する（必要に応じて、上記溶媒を混和する）。
- ④該耐圧性容器内の圧力が二酸化炭素の臨界点以下の状態で、二酸化炭素の充填を停止する。
- 15 ⑤約1分～24時間（好ましくは約5～120分間）放置した後、抜圧し、得られた多孔性物質を回収する。

⑤の操作で約1分～24時間放置することにより、固状の生理活性物質に二酸化炭素が浸潤・湿潤する。

- 本発明の製造法では、原料として用いた固状の生理活性物質のうち、二酸化炭素に溶解していないものが多孔性となる。
- 20

このようにして得られる本発明の多孔性物質は、通常、重量平均粒子径が約1  $\mu\text{m}$ 以上、好ましくは約1  $\mu\text{m}$ ～約2000  $\mu\text{m}$ である。特に好ましくは、重量平均粒子径が約10  $\mu\text{m}$ 以上、好ましくは約10  $\mu\text{m}$ ～約500  $\mu\text{m}$ である。重量平均粒子径はレーザー回析法で測定することができる。

- 25 本発明の多孔性物質の比表面積は、通常、約1.5  $\text{m}^2/\text{g}$ 以上であり、特に上限は限定されないが、好ましくは約1.5  $\text{m}^2/\text{g}$ ～約100  $\text{m}^2/\text{g}$ 、特に好ましくは約1.5  $\text{m}^2/\text{g}$ ～約50  $\text{m}^2/\text{g}$ である。比表面積はBET法で測定することができる。

本発明の多孔性物質は結晶性であることが望ましい。



本発明の多孔性物質は、使用した生理活性物質の比表面積が増加しており、溶解速度が改善されている。さらに、流動性に富み、ハンドリングがしやすく、製剤操作が容易である。

「水溶解性が改善されている」とは、例えば、水に対する溶解速度が向上することを言う。具体的には、例えば、25℃における水に対する溶解速度が約2倍、好ましくは約5倍、さらに好ましくは約10倍、より好ましくは100倍以上に向上することを言う。

本発明の多孔性物質を含有する組成物（以下、本発明の組成物）は、活性成分として含まれる生理活性物質の種類に応じて、適宜使用することができる。

10 本発明の組成物は、適当な添加剤を含んでいてもよい。好ましい添加剤としては、多孔性物質の表面を改質できる界面活性剤、高分子化合物などが挙げられ、これらの1種または2種以上を組み合わせ用いることができる。

界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、天然物由来の界面活性剤などが用いられる。

15 非イオン性界面活性剤としては、高級アルコールエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールエチレンオキシド付加物、脂肪酸エチレンオキシド付加物、多価アルコール脂肪酸エステルエチレンオキシド付加物、高級アルキルアミンエチレンオキシド付加物、脂肪酸アミドエチレンオキシド付加物、油脂のエチレンオキシド付加物、グリセリン脂肪酸エステル、ペンタエリスリ  
20 トールの脂肪酸エステル、多価アルコールのアルキルエーテル、アルカノールアミン類の脂肪酸アミド、などが用いられる。

非イオン性界面活性剤の中でも、例えば、ソルビトールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒ  
25 マシ油（polyethoxylated castor oil）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（polyethoxylated hydrogenated castor oil）、ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール共重合体、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどが好ましく用いられる。ソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に、モノステアリン酸ソルビタン（商品名：SS-10、日光ケミカルズ（株））、

セスキオレイン酸ソルビタン（商品名：S0-15、日光ケミカルズ（株））、トリオレイン酸ソルビタン（商品名：S0-30、日光ケミカルズ（株））などが好適である。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に、ポリソルベート20（商品名：TL-10、日光ケミカルズ（株））、40（商品名：TP-10、日光ケミカルズ（株））、60（商品名：TS-10、日光ケミカルズ（株））、80（商品名：TO-10、日光ケミカルズ（株））などが好適である。ポリエチレングリコール脂肪酸エステルとしては、特に、モノラウリン酸ポリエチレングリコール（10E.O.）（商品名：MYL-10、日光ケミカルズ（株））などが好適である。ショ糖脂肪酸エステルとしては、特に、ショ糖パルミチン酸エステル類（例えば、商品名：S-1670、三菱化学フーズ（株））、ショ糖ステアリン酸エステル類（例えば、商品名：P-1670、三菱化学フーズ（株））などが好適である。ポリオキシエチレンヒマシ油（polyethoxylated castor oil）としては、特に、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35（Polyoxy 35 Castor Oil、商品名クレモホールELもしくはEL-P、ピーエーエスエフジャパン（株））などが好適である。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（polyethoxylated hydrogenated castor oil）としては、特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50（Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 50）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 60）などが好適である。ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール共重合体としては、特に、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール（商品名：アデカプルロニック F-68、旭電化工業（株））などが好適である。グリセリン脂肪酸エステルとしては、モノステアリン酸グリセリル（MGS シリーズ、日光ケミカルズ（株））などが好適である。ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、特に、テトラグリセリンモノステアリン酸（MS-310、阪本薬品工業（株））デカグリセリンモノラウリン酸（Decaglyn 1-L、日光ケミカルズ（株））などが好適である。

アニオン界面活性剤としては、例えば、硫酸エステル類（例、高級アルコール硫酸エステル塩、高級アルキルエーテル硫酸エステル塩、硫酸化油、硫酸化脂肪酸エステル、硫酸化脂肪酸、硫酸化オレフィン）、スルホン酸塩（例、ア

ルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、油溶性アルキルベンゼンスルホン酸塩、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸塩、イゲボンT型、エアロゾルOT型)、リン酸エステル類(例、高級アルコールエチレンオキサイド付加物のリン酸エステル塩)、ジチオリン酸エステル塩などが用いられる。

- 5     アニオン性界面活性剤の中でも、例えば、グリココール酸ナトリウムやデオキシコール酸ナトリウムなどの胆汁酸塩類やステアリン酸やカプリン酸ナトリウムなどの脂肪酸やその塩類、ラウリル硫酸ナトリウムなどが好適である。

- カチオン界面活性剤としては、例えば、アミン塩型カチオン界面活性剤(例、高級アルキルアミンからつくられるアミン塩型カチオン界面活性剤、低高級アルキルアミンからつくられるアミン塩型カチオン界面活性剤)、第4級アンモニウム塩型カチオン界面活性剤(例、高級アルキルアミンからつくられる第4級アンモニウム塩型カチオン界面活性剤、低高級アルキルアミンからつくられる第4級アンモニウム塩型界面活性剤)などが用いられる。
- 10

- 両性界面活性剤としては、例えば、アミノ酸型両性界面活性剤、ベタイン型両性界面活性剤などが用いられる。
- 15

天然由来の界面活性剤としては、精製卵黄レシチン(商品名: PL-100H、キューピー(株))や水素添加大豆レシチン(商品名: レシノールS-10、日光ケミカルズ(株))などのレシチン類などが用いられる。

- 上記の界面活性剤の中でも、デオキシコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35、レシチン類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ショ糖脂肪酸エステル類、ポリグリセリン脂肪酸エステル類がより好適であり、デオキシコール酸ナトリウムがさらに好適である。
- 20

- 25     これらの界面活性剤は、1種または2種類以上混合して使用しても良い。

高分子化合物としては、高分子重合体、親水性重合体などが用いられる。

高分子重合体の数平均分子量としては、約3,000~30,000のものが好ましく、さらに約5,000~25,000のものが好ましく、約5,000~20,000のものが特に好ましい。本明細書における、重量平均分子量お

よび分散度は、ポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定した値を意味する。測定は、GPCカラムKF 804×2（昭和電工製）を使用、移動相としてクロロホルムを用いる。

高分子重合物の例としては、例えば生体内分解型として、

- 5 ①ポリ脂肪酸エステル〔例、脂肪酸の単重合物（例、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリクエン酸、ポリリンゴ酸等）、2種以上の脂肪酸共重合物（例、乳酸／グリコール酸共重合体、2-ヒドロキシ酪酸／グリコール酸共重合体等）、これらの混合物（例、ポリ乳酸と2-ヒドロキシ酪酸／グリコール酸共重合体の混合物等）、ここで、脂肪酸としては、例えば $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸（例、
- 10 グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシ-3-メチル酪酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシイソカプロン酸、2-ヒドロキシカプリン酸等） $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸の環状2量体（例、グリコシド、ラクチド等）、ヒドロキシジカルボン酸（例、リンゴ酸等）、ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸等）をいう〕、
- 15 ②ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、
- ②ポリ-ヒドロキシ酪酸、
- ③ポリアルキレンオキサレート（例、ポリトリメチレンオキサレート、ポリテトラメチレンオキサレートなど）、
- ④ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネートあるいはその他のポリカーボネート（例、ポリエチレンカーボネート、ポリエチレンプロピレンカーボネートなど）、
- 20 ⑤ポリアミノ酸（例、ポリ- $\gamma$ -ベンジル-L-グルタミン酸、ポリ-L-アラニン、ポリ- $\gamma$ -メチル-L-グルタミン酸など）などが挙げられる。

- さらに、生体適合性を有するその他の高分子重合物として、ポリスチレン、
- 25 ポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、シリコンポリマー、デキストランステアレート、エチルセルロース、アセチルセルロース、ニトロセルロース、ポリウレタン、無水マレイン酸系共重合物、エチレンビニールアセテート系共重合物、ポリビニールアセテート、ポリビニールアルコール、ポリアクリルアミドなどが挙げられる。これらの重合

物は一種でもよく、また2種以上の共重合物、あるいは単なる混合物でもよく、またその塩でもよい。

これらの高分子重合物の中で、ポリ脂肪酸エステル、ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステルが好ましい。さらに、ポリ脂肪酸エステルが特に好ましい。

- 5      ポリ脂肪酸エステルの中で、 $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸または $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸の環状2量体の単重合物、2種以上の $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸または $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸の環状2量体の共重合物あるいはこれらの混合物が好ましい。さらに、 $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸の単重合物、2種以上の $\alpha$ -ヒドロキシ脂肪酸の共重合物あるいはこれらの混合物がより好ましい。とりわけ、ポリ乳酸、乳
- 10      酸/グリコール酸共重合物、2-ヒドロキシ酪酸/グリコール酸共重合物あるいはこれらの混合物が特に好ましい。

これらの $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸において、D-体、L-体およびD, L-体が存在するものは、そのいずれを用いてもよいが、D, L-体が好ましい。

- 上記の高分子重合物として、乳酸/グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比は約100/0~50/50が好ましく、酪酸-グリコール酸共重合物を用いる場合、その組成比は約100/0~25/75が好ましい。
- 15

乳酸/グリコール酸共重合物の重量平均分子量は、約5,000から約30,000のものが好ましい。さらに約5,000から20,000のものが特に好ましい。

- 20      上記高分子重合物として例えばポリ乳酸(A)とグリコール酸/2-ヒドロキシ酪酸共重合物(B)との混合物を用いる場合、(A)/(B)で表される混合比が約10/90から約90/10(重量比)の範囲で使用される。好ましくは約25/75から約75/25(重量比)の範囲である。

- ポリ乳酸の重量平均分子量は約5,000から約30,000のものが好ましい。さらに約6,000から約20,000のものが特に好ましい。
- 25

グリコール酸/2-ヒドロキシ酪酸共重合物は、その組成が、グリコール酸が約40から約70モル、残りが2-ヒドロキシ酪酸であるものが好ましい。グリコール酸/2-ヒドロキシ酪酸共重合物の重量平均分子量は約5,000から約25,000のものが好ましい。さらに約5,000から約20,000

のものが特に好ましい。

親水性重合体としては、例えば、水溶性重合体、腸溶性重合体、胃溶性重合体などが用いられる。

水溶性重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ  
5 シプロピルメチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース、メチルセル  
ロース等のアルキルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリド  
ン等のポリアルケニルピロリドン、ポリエチレングリコール等のポリアルキレ  
ングリコール、ポリビニルアルコールなどが用いられる。

腸溶性重合体としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタ  
10 レート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カル  
ボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸コ  
ポリマーL、メタアクリル酸コポリマーSなどが用いられる。

胃溶性重合体としては、例えば、アミノアルキルメタアクリレートコポリマ  
ーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなどが用いられる。

15 その他、カルボキシメチルセルロース、オイドラギット、カルボキシビニル  
ポリマー、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ア  
ルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン、ゼラチン、キトサンなど  
も用いることができる。これらの親水性重合体は、1種または2種類以上混合  
して使用しても良い。

20 また、本発明の組成物は、多孔性物質の溶解性をさらに改善する目的で、易  
水溶性シクロデキストリン誘導体を含んでいてもよい。

易水溶性シクロデキストリン誘導体は、市販のものを用いてもよいし、自体  
公知の方法に従って製造することができる。

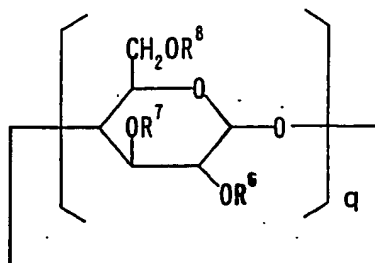
易水溶性シクロデキストリン誘導体としては、好ましくは6～12個のグル  
25 コース単位からなる環状オリゴ糖のグルコースの2, 3, 6位の一部あるいは  
すべての水酸基の水素を他の官能基（例えば、ジヒドロキシアルキル基、糖残  
基、ヒドロキシアルキル基、スルホアルキル基等）に置換した化合物などが用  
いられる。

該易水溶性誘導体は、水に対する溶解度が約100mg/mL以上、好まし

くは約130mg/mL以上である。

易水溶性シクロデキストリン誘導体の望ましい具体例としては、一般式

(I) :



- 5   〔式中、 $q$  は6ないし12の整数を、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は個々の繰り返し単位中で同一または異なって、それぞれジヒドロキシアシル基、糖残基、ヒドロキシアシル基またはスルホアシル基を示す。〕で表される化合物が挙げられる。その具体例としては、例えば $\alpha$ -CyD ( $q=6$ )、 $\beta$ -CyD ( $q=7$ )、 $\gamma$ -CyD ( $q=8$ )、 $\delta$ -CyD ( $q=9$ ) 等の水酸基のエーテル誘導体
- 10   が挙げられる。これらの中で $\beta$ -CyDの水酸基のエーテル誘導体が好ましい。

- $R^6 \sim R^8$ で示されるジヒドロキシアシル基としては、例えばジヒドロキシ- $C_{1-6}$ アシル基(例、ジヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、2,2-ジヒドロキシプロピル、2,2-ジヒドロキシペンチル、2,2-ジヒドロキシヘキシル等)、好ましくはジヒドロキシ- $C_{1-4}$ アシル基(例、
- 15   ジヒドロキシメチル、2,2-ジヒドロキシエチル、2,2-ジヒドロキシプロピル等)が用いられる。

- $R^6 \sim R^8$ で示される糖残基としては、例えば $C_{3-24}$ 糖残基(エリスロシル、トレオシル、アラビノシル、リボシル、グルコシル、ガラクトシル、グリセロールグルコヘプトシル、マルトシル、ラクトシル、マルトトリオシル、ジマルトシル等)、好ましくは $C_{6-24}$ 糖残基(例、グルコシル、ガラクトシル、グリセロールグルコヘプトシル、マルトシル、ラクトシル、マルトトリオシル、ジマルトシル等)、特に好ましくは $C_{6-12}$ 糖残基(例、グルコシル、ガラクトシル、グリセロールグルコヘプトシル、マルトシル、ラクトシル等)が用い
- 20
- 25   られる。

$R^6 \sim R^8$ で示されるヒドロキシアルキル基としては、例えばヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基（例、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシペンチル、2-ヒドロキシヘキシル等）、好ましくはヒドロキシ- $C_{1-4}$ アルキル基（例、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル等）、特に2-ヒドロキシプロピル基が好ましく用いられる。

$R^6 \sim R^8$ で示されるスルホアルキル基としては、例えばスルホ- $C_{1-6}$ アルキル基（例、スルホメチル、スルホエチル、スルホプロピル、スルホペンチル、スルホヘキシル等）、好ましくはスルホ- $C_{1-4}$ アルキル基（例、スルホメチル、スルホエチル、スルホプロピル等）、特にスルホブチル基が好ましく用いられる。

易水溶性シクロデキストリン誘導体のさらに望ましい具体例としては、一般式(II)で表される化合物において、 $R^6 \sim R^8$ のうち少なくとも一つが糖残基、ヒドロキシアルキル基またはスルホアルキル基であるものが挙げられる。

$R^6 \sim R^8$ のうち少なくとも一つが糖残基である化合物(II)としては、例えばグルコシル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD、マルトシル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD、マルトトリオシル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD、ジマルトシル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD等が挙げられる。これらの中で、マルトシル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD、グルコシル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyDが好ましい。さらにマルトシル- $\beta$ -CyD（以下、G2- $\beta$ -CyDと略記）、グルコシル- $\beta$ -CyDが特に好ましい。

$R^6 \sim R^8$ のうち少なくとも一つがヒドロキシアルキル基である化合物(II)としては、例えばヒドロキシプロピル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD等が挙げられる。これらの中でも、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -CyDが特に好ましい。

$R^6 \sim R^8$ のうち少なくとも一つがスルホアルキル基である化合物(II)としては、例えばスルホブチル- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -CyD等が挙げられる。これらの中でも、スルホブチル- $\beta$ -CyDが特に好ましい。

さらに、易水溶性シクロデキストリン誘導体としては、分岐シクロデキストリン-カルボン酸を用いることもできる。この分岐シクロデキストリン-カル



ボン酸には、その遊離カルボン酸のみならず、そのアルカリ金属（例、リチウム、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（例、カルシウム、マグネシウムなど）などとの塩が含まれる。これら分岐シクロデキストリンーカルボン酸は、単独でも、2種以上を併用してもよく、また、遊離のカルボン酸と、  
 5 その塩が混合した状態で使用してもよい。

該分岐シクロデキストリンーカルボン酸は、少なくとも1つのカルボキシル基を含有する有機基を該シクロデキストリン環の少なくとも1つのグルコース単位の6-O位に有するシクロデキストリンである。

該分岐シクロデキストリンーカルボン酸のシクロデキストリン環は、例えば  
 10 6、7または8個のグルコース単位を有する。好ましくは、該シクロデキストリン環は7個のグルコース単位を有する。該シクロデキストリンとしては、例えば、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリンおよび $\gamma$ -シクロデキストリンなどが挙げられる。

上記少なくとも1つのカルボキシル基を含有する有機基が1～3個のグル  
 15 コース単位を有し、かつ、該有機基中のグルコース単位のヒドロキシメチル基の少なくとも1つがカルボキシル基に酸化されている場合が好ましい。

上記分岐シクロデキストリンーカルボン酸の具体例としては、6-O-シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコ  
 20 ピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)(以下、 $\alpha$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOHと略称することもある；以下の化合物の略称についても同様に括弧内に示す)、6-O-シクロマルトヘプタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘプタ  
 オシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-  
 25 -グルコピラノシドウロン酸)( $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトオクタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-グルコシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトオクタオシル-(6 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グル  
 コピラノシル-(4 $\rightarrow$ 1)-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸( $\gamma$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトヘキサオシル-(6 $\rightarrow$ 1)- $\alpha$ -D-

- ーグルクロン酸(シクロマルトヘキサオシルー(6→1)ーOー $\alpha$ -D-グルコ  
 ピラノシドウロン酸)( $\alpha$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)、6-O-シクロマルトヘ  
 プタオシルー(6→1)ー $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘプタオシルー  
 (6→1)ーOー $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\beta$ -CyD-G<sub>1</sub>-CO  
 5 OH)、6-O-シクロマルトオクタオシルー(6→1)ー $\alpha$ -D-グルクロン  
 酸(シクロマルトオクタオシルー(6→1)ーOー $\alpha$ -D-グルコピラノシドウ  
 ロン酸)( $\gamma$ -CyD-G<sub>1</sub>-COOH)、2-O-(6-シクロマルトヘキサオシル  
 )ー酢酸( $\alpha$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH)、2-O-(6-シクロマルトヘプタオ  
 シル)ー酢酸( $\beta$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH)、2-O-(6-シクロマルトオクタ  
 10 オシル)ー酢酸( $\gamma$ -CyD-CH<sub>2</sub>COOH)、3-O-(6-シクロマルトヘプ  
 タオシル)ープロピオン酸( $\beta$ -CyD-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)、2-ヒドロキシ  
 ー3-O-(6-シクロマルトヘプタオシル)ープロピオン酸(3-O-(6-  
 シクロマルトヘプタオシル)ー2-ヒドロキシプロピオン酸)( $\beta$ -CyD-  
 CH<sub>2</sub>CH(OH)-COOH)、7<sup>A</sup>, 7<sup>C</sup>-ジ-O-[ $\alpha$ -D-グルクロニルー  
 15 (1→4)ーOー $\alpha$ -D-グルコシル]ー(1→6)ーマルトヘプタオース( $\beta$ -  
 CyD-(G<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>)、6-O-シクロマルトヘプタオシルーOー $\alpha$ -D-  
 マルトシルー(4→1)ーOー $\alpha$ -D-グルクロン酸(シクロマルトヘプタオシ  
 ルー(6→1)ーOー $\alpha$ -D-グルコピラノシルー(4→1)ーOー $\alpha$ -D-グ  
 ルコピラノシルー(4→1)ーOー $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸)( $\beta$ -C  
 20 yD-G<sub>3</sub>-COOH)、およびこれらの上記塩〔例、 $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH  
 Hのナトリウム塩(シクロマルトヘプタオシルー(6→1)ーOー $\alpha$ -D-グル  
 コピラノシルー(4→1)ーOー $\alpha$ -D-グルコピラノシドウロン酸ナトリウ  
 ム(同様に $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COONaと略称する))〕が挙げられる。なかで  
 も、 $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COONaが好ましい。
- 25 さらに詳しくは、6-O-シクロマルトヘキサオシルー(6→1)ー $\alpha$ -D-  
 ーグルコシルー(4→1)ーOー $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\alpha$ -CyD-G<sub>2</sub>-C  
 OOH)、6-O-シクロマルトヘプタオシルー(6→1)ー $\alpha$ -D-グルコ  
 シルー(4→1)ーOー $\alpha$ -D-グルクロン酸( $\beta$ -CyD-G<sub>2</sub>-COOH)、  
 および6-O-シクロマルトオクタオシルー $\alpha$ -D-グルコシルー(4→1)

5  $-O-\alpha-D$ -グルクロン酸 ( $\gamma-CyD-G_2-COOH$ ) は、それぞれ  $\alpha$ -シクロデキストリン (グルコース単位数 6)、 $\beta$ -シクロデキストリン (グルコース単位数 7) および  $\gamma$ -シクロデキストリン (グルコース単位数 8) を含有する分岐シクロデキストリン-カルボン酸であり、そのシクロデキストリン環の 1 つのグルコース単位にはマルトースが  $\alpha-(1 \rightarrow 6)$  結合し、該マルトースの末端グルコースの 6 位ヒドロキシメチル基がカルボキシル基に酸化されてグルクロン酸が形成されている。

10 また、 $6-O$ -シクロマルトヘキサオシル- $(6 \rightarrow 1)-\alpha-D$ -グルクロン酸 ( $\alpha-CyD-G_1-COOH$ )、 $6-O$ -シクロマルトヘプタオシル- $(6 \rightarrow 1)-\alpha-D$ -グルクロン酸 ( $\beta-CyD-G_1-COOH$ )、および  $6-O$ -シクロマルトオクタオシル- $(6 \rightarrow 1)-\alpha-D$ -グルクロン酸 ( $\gamma-CyD-G_1-COOH$ ) は、そのシクロデキストリン環の 1 つのグルコース単位にグルコースが  $\alpha-(1 \rightarrow 6)$  結合し、さらに該分岐グルコースの 6 位ヒドロキシメチル基がカルボキシル基に酸化されてグルクロン酸が形成されている分岐シクロ  
15 デキストリン-カルボン酸である。

そして、 $2-O-(6\text{-シクロマルトヘキサオシル})$ -酢酸 ( $\alpha-CyD-CH_2COOH$ )、 $2-O-(6\text{-シクロマルトヘプタオシル})$ -酢酸 ( $\beta-CyD-CH_2COOH$ )、 $2-O-(6\text{-シクロマルトオクタオシル})$ -酢酸 ( $\gamma-CyD-CH_2COOH$ ) は、そのシクロデキストリン環の 1 つのグルコース単位に分岐  
20 してカルボキシメチル基が結合した分岐シクロデキストリン-カルボン酸である。

これらの分岐シクロデキストリン-カルボン酸またはその塩類は、特開平 7-76594 号公報や特開平 7-215895 号公報に記載されており、例えば、該公報や特開平 10-210996 号公報、特開平 10-210996 号  
25 公報などに記載の方法あるいはそれに準じる方法によって製造することができる。

生理活性物質が医薬化合物である場合、本発明の組成物 (以下、組成物 A) は、自体公知の経口用または非経口用組成物の製造法に準じて、医薬化合物と薬理学的に許容される担体、上記した界面活性剤、高分子化合物、易溶性シク

ロデキストリン誘導体などとを混合することにより、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、口腔内崩壊錠等を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤などの経口用製剤；注射剤、坐剤、膣剤、舌下錠、パップ剤、経皮剤などの非経口用製剤などに成型して、安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与によって、あるいは直接病巣に投与することによって使用することができる。坐剤は、局所投与、直腸投与などの方法で使用することもできる。

本発明の組成物Aの製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタ

ン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば  
5 ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

10 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

15 防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

20 また、本発明の組成物Aを注射剤として用いる場合、医薬化合物を無菌の水溶性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される

注射剤用担体としては、例えば、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが用いられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、生理食塩水、リンゲル液等が挙げられる。

25 溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤

としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

かくして得られた注射剤は、必要に応じてパイロジェンを自体公知の方法で除去した後、無菌処理した凍結乾燥機で凍結乾燥して粉末の状態で保管することもできるし、そのまま注射用容器（例、アンプル）に密封して保管することもできる。

本発明の組成物Aにおける医薬化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常組成物全体に対して約0.01ないし99.99重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の組成物Aに界面活性剤、親水性重合体または易溶性シクロデキストリン誘導体を用いる場合、その含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常組成物全体に対してそれぞれ約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

本発明の組成物Aにおける薬理学的に許容される担体の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常組成物全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

本発明の組成物Aは、医薬化合物の種類等に応じて、哺乳動物（例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等）に投与することができる。

本発明の組成物Aの投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、抗高血圧剤として成人（約60kg）に対して経口剤として投与する場合、抗高血圧用医薬化合物を約0.1ないし約20mg/kg体重、好ましくは約0.2ないし約10mg/kg体重、更に好ましくは約0.5ないし約10mg/kg体重であって、1日1ないし数回に分けて投与することができる。

本発明の組成物Aが注射剤の場合、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。注射剤の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、抗高血圧剤として使用する場合、

成人（約60kg）に対し、1回当たり、抗高血用医薬化合物として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて静脈内投与することができる。

また、2種以上の医薬化合物を用いてそれぞれを別々に製剤化し、同一対象  
5 に対して同時に又は時間差を置いて投与してもよい。

生理活性成分が農薬化合物の場合、本発明の組成物（以下、組成物B）は自体公知の農薬組成物の製造法に準じて、農薬化合物と、適当な農薬製剤用担体、上記した界面活性剤、親水性重合体、易溶性シクロデキストリン誘導体などを混合することにより、乳剤、液剤、油剤、粉剤、DL（ドリフトレス）型粉  
10 剤、粒剤、微粒剤、微粒剤F、細粒剤F、水和剤、顆粒水和剤、水溶剤、フロアブル剤、錠剤、ジャンボ剤、噴霧剤、ペースト剤などに成型することができる。

具体的には、農薬化合物の1種または2種以上（好ましくは1～3種）を使用目的によって適当な液体担体に溶解するか分散させるか、または適当な固体  
15 担体と混合するか吸着させ、必要に応じて界面活性剤、親水性重合体または易溶性シクロデキストリン誘導体と混合する。これらの製剤は、必要に応じ、乳化剤、分散剤、展着剤、浸透剤、湿潤剤、結合剤、増粘剤などを添加してもよく、自体公知の方法で調製することができる。

使用する液体担体（溶剤）としては、例えば、水、アルコール類（例、メタ  
20 ノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル等）、脂肪族炭化水素類（例、ケロシン、灯油、燃料油、機械油等）、  
25 芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン、ソルベントナフサ、メチルナフタレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等）、酸アミド類（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等）、エステル類（例、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステル、脂肪酸グリセリンエステル等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロ

ピオニトリル等)等の溶媒が用いられる。これらは1種または2種以上(好ましくは1~3種)を適当な割合で混合して使用する。

固体担体(希釈・増量剤)としては、例えば、植物性粉末(例、大豆粉、タバコ粉、小麦粉、木粉等)、鉱物性粉末(例、カオリン、ベントナイト、酸性白土、クレイ等のクレイ類、滑石粉、ロウ石粉等のタルク類、珪藻土、雲母粉等のシリカ類等)、アルミナ、硫黄粉末、活性炭、糖類(例、乳糖、ブドウ糖等)、無機塩類(例、炭酸カルシウム、重炭酸ナトリウム等)、ガラス中空体(天然のガラス質を焼成加工してその中に気泡を内包させたもの)等が用いられる。これらは1種または2種以上(好ましくは1~3種)を適当な割合で混合して使用する。

該液体担体または固体担体は、組成物全体に対して通常約1~99重量%程度、好ましくは約10~99重量%程度用いることができる。

乳化剤、分散剤、展着剤、浸透剤、湿潤剤等としては必要に応じて界面活性剤が用いられる。これらの界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル(例、三洋化成工業(株)製、エマルミン110等)、ポリオキシエチレンアルキルアリアルエーテル(例、三洋化成工業(株)製、ノニポール85、ノニポール100、ノニポール160等)、ポリオキシエチレンラノリンアルコール、ポリオキシエチレンアルキルフェノールホルマリン縮合物、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル(例、花王(株)製、トウイーン20、トウイーン80、第一工業製薬(株)製、ソルゲンTW-20、ソルゲンTW-80等)、ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル、ポリオキシプロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、高級脂肪酸グリセリンエステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリオキシエチレン脂肪酸アミド、アルキロールアミド、ポリオキシエチレンアルキルアミン等の非イオン性界面活性剤、アルキルアミン塩酸塩(例、ドデシルアミン塩酸塩等)、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルトリメチル四級アンモニウム塩(例、ドデシルトリメチルアンモニウム



塩等)、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモルホリニウム塩、塩化ベンゼトニウム、ポリアルキルビニルピリジニウム塩等のカチオン性界面活性剤、高級脂肪酸ナトリウム塩(例、パルミチン酸ナトリウム等)、エーテルカルボン酸ナトリウム塩(例、ポリオキシエチレンラウリルエーテルカルボン酸ナトリウム等)、高級脂肪酸のアミノ酸縮合物(例、ラウロイルサルコシンナトリウム、N-ラウロイルグルタミン酸ナトリウム等)、高級アルキルスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩(例、ラウリン酸エステルスルホン酸塩等)、リグニンスルホン酸塩(例、リグニンスルホン酸ナトリウム等)、アルキルスルホサクシネート(例、ジヘプチルスルホコハク酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ジノニルスルホコハク酸ナトリウム等)、高級脂肪酸アミドスルホン酸塩(例、オレイン酸アミドスルホン酸塩等)、ドデシルベンゼンスルホン酸塩、ジイソプロピルナフタレンスルホン酸塩、アルキルアールスルホン酸塩ホルマリン縮合物、高級アルコール硫酸エステル塩(例、ペンタデカン-2-イルスルフェート等)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸エステル塩(例、ポリオキシエチレンドデシルエーテル硫酸ナトリウム等)、ポリオキシエチレンアルキルリン酸エステル(例、ジポリオキシエチレンドデシルエーテルリン酸エステル等)、ポリオキシエチレンアルキルアールリン酸エステル塩、スチレン-マレイン酸共重合体、アルキルビニルエーテル-マレイン酸共重合体等のアニオン性界面活性剤、N-ラウリルアラニン、N, N, N-トリメチルアミノプロピオン酸、N, N, N-トリヒドロキシエチルアミノプロピオン酸、N-ヘキシル-N, N-ジメチルアミノ酢酸、1-(2-カルボキシエチル)ピリジニウムベタイン等の両性界面活性剤等があげられる。これらのうち1種または2種以上(好ましくは1~5種)が用いられる。

該界面活性剤は、組成物全体に対して通常約0.1~50重量%程度、好ましくは約0.1~25重量%程度用いることができる。

結合剤としては、例えば、デキストリン(例、日澱化学(株)製、デキストリンND-S等)、カルボキシメチルセルロースのナトリウム塩(例、第一エ

業製薬（株）製、セロゲン5A、セロゲン6A、セロゲン7A、セロゲンPR等）、ポリカルボン酸系高分子化合物（例、三洋化成工業（株）製、トキサノンGR-30、トキサノンGR-31A、トキサノンGR-50L、トキサノンGR-60L；花王（株）製、ポイズ530、ポイズ532A等）、ポリビ  
5 ニルピロリドン、ポリビニルアルコール、リグニンスルホン酸ナトリウム、リグニンスルホン酸カルシウム、ポリアクリル酸ナトリウム、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、グルコース、ショ糖、マンニトール、ソルビトール等が  
用いられる。該結合剤は、製剤全体に対して通常約0～20重量%程度用いる  
ことができる。

10 増粘剤としては、例えば、ベントナイト鉱物質（例、高純度ソジウムモンモリロナイト等）、ポリアクリル酸とその誘導体、カルボキシメチルセルロース  
のナトリウム塩（例、第一工業製薬（株）製、セロゲン5A、セロゲン6A、  
セロゲン7A、セロゲンPR等）、ホワイトカーボン類、天然の糖類誘導体（例、  
キサンタンガム、グアーガム等）等が用いられる。該増粘剤は組成物全体に対  
15 して通常約0.01～10重量%程度用いられる。

本発明の組成物Bにおける農薬化合物の含有割合は、乳剤、水和剤、顆粒水  
和剤、液剤、水溶剤、フロアブル剤等では約1～90重量%程度が適当であり、  
油剤、粉剤、DL型粉剤等では約0.01～10重量%程度が適当であり、微  
粒剤、微粒剤F、細粒剤F、粒剤等では約0.05～10重量%程度が適当で  
20 あるが、使用目的によってはこれらの濃度を適宜変更してもよい。乳剤、水和  
剤、顆粒水和剤、液剤、水溶剤、フロアブル剤等では使用に際して水等で適宜  
希釈増量（例えば、約100～100,000倍）して散布することもできる。

本発明の組成物Bに界面活性剤、親水性重合体または易溶性シクロデキスト  
リン誘導体を用いる場合、その含有量は、製剤の形態によって相違するが、通  
常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし9  
25 0重量%程度である。

本発明の組成物Bにおける農薬製剤用担体の含有量は、製剤の形態によって  
相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは  
約10ないし90重量%程度である。

施用方法は通常の農薬の施用方法と同様の方法を用いることができ、例えば、空中散布、土壌散布、茎葉散布、育苗箱散布、側条施用、種子処理等があげられる。例えば水田に施用する場合には自体公知の方法（例、手撒き、動力散布等）により施用される。

- 5      例えば、農薬化合物として除草剤を用いる場合の本発明の組成物Bの使用量は、適用場面、適用時期、施用方法、対象草種、栽培作物等により差異はあるが、一般に除草剤を水田1アールあたり約0.05～50g程度、好ましくは約0.1～10g程度、畑地1アールあたり約0.05～50g程度、好ましくは約0.1～10g程度である。

- 10      本発明の組成物Bを水田雑草に適用する場合、出芽前土壌処理あるいは茎葉兼土壌処理剤として使用するのが好ましい。

#### 実施例

以下に実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

#### 15      実施例1

- 90mLの耐圧容器にニフェジピン約1gを入れ、容器を60℃に加温し、連結したポンベより二酸化炭素を充填速度20mL/minで充填して、ニフェジピンを二酸化炭素中に分散した。容器内の圧力が20メガパスカル(MPa)になった時点で二酸化炭素の充填を停止し、約10分間放置した後、抜圧した。得られた製品のSEM写真を図1に、その拡大写真を図2に示した。処理前のニフェジピンのSEM写真を図3に示した。
- 20

#### 産業上の利用可能性

- 本発明の多孔性物質は、溶解速度が著しく改善され、ハンドリングがしやすい。
- 25

## 請求の範囲

1. 固状の生理活性物質を超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素で処理して得られる多孔性の生理活性物質。
- 5 2. 重量平均粒子径が約  $1\ \mu\text{m}$  以上で、比表面積が約  $1.5\ \text{m}^2/\text{g}$  以上の多孔性の生理活性物質。
3. 重量平均粒子径が約  $10\ \mu\text{m}$  以上で、比表面積が約  $1.5\ \text{m}^2/\text{g}$  以上である請求項 2 記載の多孔性の生理活性物質。
4. 結晶性である請求項 1 または 2 記載の多孔性の生理活性物質。
- 10 5. 生理活性物質が医薬化合物である請求項 1 または 2 記載の多孔性の生理活性物質。
6. 固状の生理活性物質が  $25^\circ\text{C}$  で水に対する溶解度が  $10\ \text{mg/mL}$  未満の水難溶性ないし水不溶性物質である請求項 1 または 2 記載の多孔性の生理活性物質。
- 15 7. 請求項 1 または 2 記載の物質を含有してなる組成物。
8. 界面活性剤または高分子化合物を含有する請求項 7 記載の組成物。
9. 高分子化合物が数平均分子量約  $3,000 \sim 30,000$  の高分子重合物である請求項 8 記載の組成物。
10. 高分子重合物が (1) ポリ脂肪酸エステル、(2) ポリ- $\alpha$ -シアノアクリル酸エステル、(3) ポリ-ヒドロキシ酪酸、(4) ポリアルキレンオキサレート、ポリオルソエステル、ポリオルソカーボネート、ポリエチレンカーボネートおよびポリエチレンプロピレンカーボネートから選ばれるポリカーボネート、(5) ポリアミノ酸、(6) ポリスチレン、(7) ポリアクリル酸、(8) ポリメタアクリル酸、(9) アクリル酸とメタアクリル酸との共重合物、(10) シリコンポリマー、(11) デキストランステアレート、(12) エチルセルロース、(13) アセチルセルロース、(14) ニトロセルロース、(15) ポリウレタン、(16) 無水マレイン酸系共重合物、(17) エチレンビニールアセテート系共重合物、(18) ポリビニールアセテート、(19) ポリビニールアルコールおよび (20) ポリアクリルアミドから成る群から選ばれる一種もしくは 2 種以上

の共重合物または混合物である請求項 9 記載の組成物。

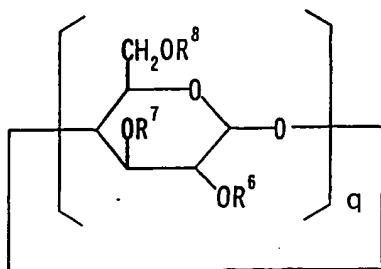
1 1. 高分子重合物がポリ乳酸、乳酸／グリコール酸共重合物、2-ヒドロキシ酪酸／グリコール酸共重合物またはこれらの混合物である請求項 9 記載の組成物。

5 1 2. 高分子化合物が親水性重合体である請求項 8 記載の組成物。

1 3. 親水性重合体が、(1) ヒドロキシアルキルセルロース、セルロース誘導体、ポリアルケニルピロリドン、ポリアルキレングリコールおよびポリビニルアルコールから選ばれる水溶性重合体；(2) ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、メタ  
10 アクリル酸コポリマー L およびメタアクリル酸コポリマー S から選ばれる腸溶性重合体；(3) アミノアルキルメタアクリレートコポリマー E およびポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートから選ばれる胃溶性重合体；(4) カルボキシメチルセルロース；(5) オイドラギット；(6) カルボキシビニル  
15 ポリマー；(7) ポリビニルアルコール；(8) アラビアゴム；(9) アルギン酸ナトリウム；(10) アルギン酸プロピレングリコールエステル；(11) カンテン；(12) ゼラチンおよび(13) キトサンから成る群から選ばれる 1 種または 2 種類以上の混合物である請求項 1 2 記載の組成物。

1 4. 易水溶性シクロデキストリン誘導体を含有する請求項 7 記載の組成物。

20 1 5. 易水溶性シクロデキストリン誘導体が一般式



〔式中、 $q$  は 6 ないし 12 の整数を、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は個々の繰り返し単位中で同一または異なって、それぞれジヒドロキシアルキル基、糖残基、ヒドロキシアルキル基またはスルホアルキル基を示す。〕で表される化合物である

25 請求項 1 4 記載の組成物。

16. ジヒドロキシアルキル基がジヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル基を、糖残基  
がエリスロシル、トレオシル、アラビノシル、リボシル、グルコシル、ガラ  
クトシル、グリセローグルコーヘプトシル、マルトシル、ラクトシル、マルト  
トリオシルまたはジマルトシルを、ヒドロキシアルキル基がヒドロキシ- $C_{1-6}$   
5  $-6$ アルキル基を、スルホアルキル基がスルホ- $C_{1-6}$ アルキル基を示す請求項  
15記載の組成物。

17. 固状の生理活性物質を超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または  
液体二酸化炭素で処理することを特徴とする請求項1または2記載の多孔性  
の生理活性物質の製造法。

10 18. 超臨界または亜臨界状態にある二酸化炭素または液体二酸化炭素に他の  
溶媒を混和する請求項17記載の製造法。

19. (1) 耐圧性容器に固状の生理活性物質を入れ、(2) 該耐圧性容器の  
温度を二酸化炭素の超臨界状態または亜臨界状態に保ち、(3) 該耐圧性容器  
に、必要に応じて他の溶媒と混和した二酸化炭素を充填し、(4) 該耐圧性容  
15 器内の圧力が二酸化炭素の超臨界状態または亜臨界状態に達した時点で二酸  
化炭素の充填を停止し、(5) 二酸化炭素で処理完了後抜圧し、得られた多孔  
性の生理活性物質を回収する請求項17記載の製造法。

20. 超臨界状態にある二酸化炭素が、二酸化炭素の臨界圧約7.38メガパ  
スカル(MPa)、臨界温度約304.1ケルビン(K)をともに超えた状態  
20 にある二酸化炭素である請求項17~19記載の製造法。

21. 亜臨界状態にある二酸化炭素が、二酸化炭素の臨界圧約7.38メガパ  
スカル(MPa)、臨界温度約304.1ケルビン(K)のいずれか一方のみ  
超えた状態にある二酸化炭素である請求項17~19記載の製造法。

22. (1) 耐圧性容器に生理活性物質を入れ、(2) 該耐圧性容器の温度の  
25 臨界点以下に保ち、(3) 該耐圧性容器に、必要に応じて他の溶媒と混和した  
二酸化炭素を充填し(4) 該耐圧性容器内の圧力が二酸化炭素の臨界点以下の  
状態で二酸化炭素の充填を停止し、(5) 二酸化炭素で処理完了後抜圧し、得  
られた多孔性の生理活性物質を回収する請求項17記載の製造法。

23. 他の溶媒が水、芳香族炭化水素類、エーテル類、有機塩素系有機溶剤、

アルキルニトリル類、ニトロアルカン類、アミド類、ケトン類、脂肪酸、アルコール類、スルホキシド類またはこれらの混合溶媒である請求項 18 または 19 記載の製造法。

24. 他の溶媒が水；ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、シクロヘキサンおよびキシレンから選ばれる芳香族炭化水素類；ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジエトキシエタン、テトラヒドロフランおよび 1, 2-ジメトキシエタンから選ばれるエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素および 1, 2-ジクロロエタンから選ばれる有機塩素系有機溶剤；アセトニトリルおよびプロピオニトリルから選ばれるアルキルニトリル類；ニトロメタンおよびニトロエタンから選ばれるニトロアルカン類；N, N-ジメチルホルムアミドおよび N, N-ジメチルアセトアミドから選ばれるアミド類；アセトン；酢酸、無水酢酸およびオレイン酸から選ばれる脂肪酸；メタノール、エタノールおよびプロパノールから選ばれるアルコール類；ジメチルスルホキシド；またはこれらの混合溶媒である請求項 18 または 19 記載の製造法。

25. 他の溶媒がエタノールまたはアセトンである請求項 18 または 19 記載の製造法。

26. 他の溶媒の使用量が超臨界ないし亜臨界状態または液体状態にある二酸化炭素に対して約 1～50 体積％である請求項 18 または 19 記載の製造法。

図 1

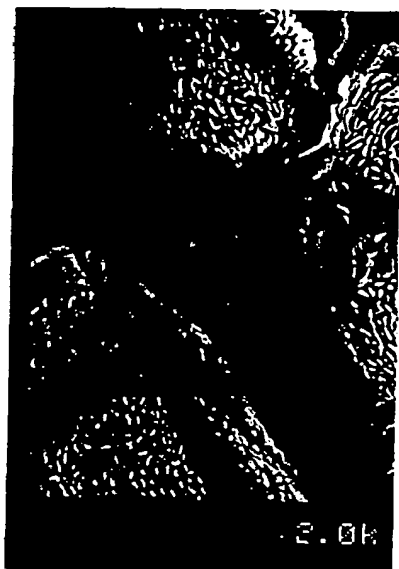




図 2



WO 02/051381

3/3

PCT/JP01/11342

☒ 3

